TIPURI DE STUDII ŞI NIVELURI DE EVIDENŢĂ

Olivia Sgarbură[1], B.O. Popescu[2], O. Băjenaru[2]
[1]Catedra de Psihologie Medicală şi Psihosomatică, UMF Carol Davila, Bucureşti
[2]Catedra de Neurologie, S.U.U.B., Facultatea de Medicină, UMF Carol Davila, Bucureşti

REZUMAT

Validitatea studiilor de cercetare medicală depinde de tipul lor. În această lucrare sunt luate în discuţie principalele tipuri de studii, cu avantajele şi dezavantajele lor. Nivelurile de evidenţă şi gradele de recomandare sunt detaliate. În final, sunt prezentate câteva informaţii asupra responsabilităţilor şi ordinii recomandate autorilor dintr-un studiu.
Cuvinte cheie: medicină bazată pe dovezi; niveluri de evidenţă, grade de recomandare; ordinea autorilor

ABSTRACT

The validity of medical research studies relies on their type. In this paper, we discuss the main types of studies, and we comment their advantages and disadvantages. The levels of evidence and the grades of recommendation based on such studies are presented. We also provide informations about authorship and the recommended order of authors in scientific papers.
Key words: evidence-based medicine; levels of evidence; grades of recommendation; authorship

Inspiraţi de structurile antice egiptene şi precolumbiene, oamenii de ştiinţă au preluat de-a lungul secolelor modelul piramidei şi au încercat să sistematizeze cunoaşterea pe scheletul său. Au apărut astfel în ştiinţele socio-umane şi biomedicale nenumărate exemple: piramida trebuinţelor a lui Maslow, piramida hranei utilizată de dieteticieni sau cea a energiei, ce încearcă să construiască un model ecologic bazat pe schimbul de energie şi pe lanţul trofic. Încercarea nu este lipsită de sens pentru că forma piramidei oferă suportul perfect pentru a explica faptul că elementele, procesele sau fenomenele simple, întâlnite frecvent, se află la baza cunoaşterii noastre, dar că pe măsură ce complexitatea lor creşte, numărul lor scade, însă relevanţa lor devine din ce în ce mai puternică. Este motivul pentru care teoreticienii medicinei bazate pe dovezi (MBD) au ales această formă pentru a reprezenta nivelurile de evidenţă ale diferitelor tipuri de cercetări ştiinţifice. Înainte de a reprezenta această piramidă, ar fi necesară o trecere în revistă a principalelor tipuri de studii întâlnite în literatura medicală.

TIPURI DE STUDII

Într-o primă etapă, putem vorbi despre două mari categorii de studii, în funcţie de gradul de intervenţie al cercetătorului în producerea fenomenelor: observaţionale şi experimentale (figura 1). Cele observaţionale sunt, la rândul lor, clasificate în descriptive şi analitice. Literatura medicală se bazează în special pe studiile observaţionale analitice şi pe cele experimentale pentru că acestea prezintă interes din punctul de vedere al conceptului de MBD.

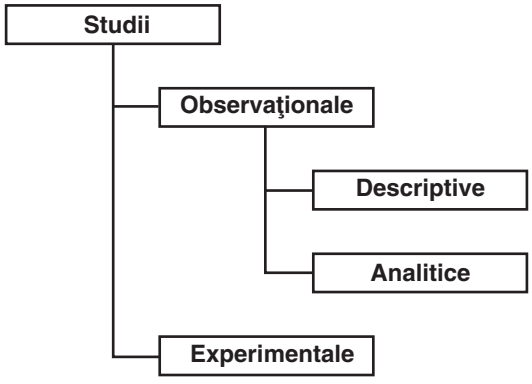

Figura 1
Clasificarea tipurilor de studii ştiinţifice

A. Studii descriptive

Studiile descriptive îşi propun caracterizarea unei populaţii de referinţă în funcţie de anumite variabile care pot fi:

1. personale (vârstă, sex, statut socio-economic, tensiune arterială, glicemie, index de masă corporală, etc).
2. temporale (distribuţia în timp a bolilor sau a factorilor de risc, de exemplu procentul de fumători dintr-o populaţie în fiecare an din intervalul 1990-2000).
3. spaţiale (distribuţia în spaţiu a bolilor sau a factorilor de risc, de exemplu incidenţa accidentului vascular cerebral în judeţele ţării noastre).

Astfel de studii sunt în general necesare pentru realizarea politicilor de sănătate şi ele sunt solicitate de către decidenţi (ex. Ministerul Sănătăţii Publice) pentru a evalua sau monitoriza starea de sănătate a

populaţiei, pentru a planifica resursele sau a elabora programe de sănătate, pentru a formula anumite ipoteze epidemiologice şi pentru a descrie istoria naturală a bolilor. Anchetele descriptive nu îşi propun să identifice asociaţii epidemiologice sau să formuleze inferenţe de tip cauzal.

B. Studii analitice

Studiile analitice investighează relaţiile între două categorii diferite de evenimente (factorul de risc şi boala), iar în urma prelucrării datelor se pot face, în unele cazuri, inferenţe de tip cauzal. În acest tip de studii, se pune în discuţie expunerea subiecţilor la un anumit factor de risc şi rezultatul acestei expuneri. Atunci când studiul porneşte de la selecţia subiecţilor în funcţie de expunerea la factorul de risc şi se urmăreşte apariţia bolii, se realizează anchete de cohortă. Atunci când studiul porneşte de la selecţia pacienţilor în funcţie de rezultat (cu boala X sau fără ea) şi se caută expunerea anterioară a subiecţilor la un factor de risc, se realizează studii caz-control. Spre exemplu, un studiu în care subiecţii sunt selectaţi în funcţie de expunerea la fumat, sunt încadraţi în fumători şi nefumători iar apoi se urmăreşte în timp apariţia cazurilor de accident vascular cerebral în cele două grupuri şi se stabileşte o eventuală relaţie de legătură este un studiu de cohortă. În cazul în care se aleg două eşantioane de subiecţi: primul cu persoane care au suferit un AVC iar celălalt cu persoane care nu au avut această boală şi se identifică procentajul de fumători în cadrul fiecărui grup în vederea estimării legăturii dintre boală şi expunerea la fumat în antecedente, avem de-a face cu un studiu caz-control.

Studiile de cohortă pot fi de două tipuri, în funcţie de modul de alegere al eşantionului. Modelul de tip I presupune realizarea unui eşantion reprezentativ din populaţia ţintă. In urma investigării subiecţilor din eşantion îi împărţim în două grupuri: cei expuşi şi cei neexpuşi. Apoi se aşteaptă apariţia bolii, remisiunii, decesului sau a oricărui alt eveniment considerat rezultat (end-point). Se optează pentru acest model atunci când frecvenţa persoanelor expuse în populaţie este suficient de mare.

Spre exemplu, dacă dorim să identificăm rolul fumatului în apariţia AVC în populaţia României trebuie să alegem un singur eşantion reprezentativ pentru această populaţie, conform câtorva caracteristici: distribuţie în funcţie de vârstă, sex, statut socio-economic, mediu de viaţă rural sau urban. Mărimea eşantionului pentru ca acesta să fie reprezentativ este calculată de softuri specializate (EpiInfo este unul dintre cele mai cunoscute, mai ales pentru că poate fi obţinut gratuit de la Center for Disease Control). Pentru o populaţie de 23 milioane de locuitori, cu o frecvenţă aşteptată a fumatului de 30%, un eşantion de 323 de subiecţi ar fi suficient pentru un interval de încredere de 95%. Dintre ce eşantionăm aceşti 323 de subiecţi cu o metodă standardizată (ex. cartea de telefon, biroul de evidenţă a populaţiei etc), îi selectăm pe cei fumători şi pe cei nefumători şi îi urmărim în paralel. După un anumit interval de timp, vom determina câţi dintre cei expuşi şi câţi dintre cei neexpuşi au făcut AVC şi vom determina statistic riscul fumătorilor de a face boala faţă de nefumători.

Modelul de tip II presupune alegerea din start a două eşantioane: unul cu persoane expuse, celălalt cu persoane neexpuse. Eşantioanele nu trebuie să aibă caracteristicile populaţiei ţintă, spre deosebire de cazul anterior. Eşantionarea se face din subgrupurile specifice ale căror caracteristici trebuie păstrate: subgrupul expuşilor şi cel al neexpuşilor. Urmărirea loturilor se face similar modelului I. Acest model se alege atunci când frecvenţa factorului de risc în populaţie este mică.

Spre exemplu, dacă am dori să cercetăm un posibil rol al utilizării camerelor cu ultraviolete (solar) în apariţia accidentului vascular cerebral în populaţia urbană cu statut socio-economic mediu sau ridicat ar trebui să realizăm un eşantion din persoanele care utilizează aceste camere şi un al doilea eşantion din restul populaţiei ţintă (locuitori din mediul urban cu statut socio-economic peste medie care nu utilizează camerele cu UV). Abia apoi putem să urmărim cele două eşantioane după aceleaşi metode ca în modelul I.

Studiile de cohortă pot fi prospective (datele sunt culese în timp real), retrospective (datele sunt culese din fişe medicale sau alte documente) sau ambispective (combină cele două tipuri de abordări).

Studiile caz-control sunt în general retrospective sau anamnestice, prezenţa factorului de risc la persoana bolnavă fiind căutată prin intermediul anamnezei. Aceste studii permit studierea asocierii dintre mai mulţi factori de risc şi aceeaşi boală. Ele presupun alcătuirea a două loturi: lotul cazurilor şi lotul martor (de control) dar selecţia adecvată a loturilor este principala problemă pentru că necesită stabilirea clară a criteriilor de diagnostic. În cazul lotului test, este preferabil să fie selecţionate cazurile noi de boală, nu cele vechi, deoarece pot apărea modificări comportamentale ulterioare debutului bolii. Subiecţii din lotul test pot proveni dintre bolnavii spitalizaţi sau din populaţia ţintă. Deşi reprezentativitatea unui lot selecţionat din populaţia ţintă ar fi mai bună, în practică se folosesc deobicei loturi de pacienţi spitalizaţi datorită accesibilităţii şi acceptabilităţii crescute.

Lotul martor este mai dificil de constituit pentru că trebuie să fie similar lotului de cazuri, cu excepţia bolii pusă în discuţie. În practică se utilizează metoda perechilor (matched-pair groups) care presupune stabilirea unor criterii de similaritate şi selecţionarea martorilor dintre pacienţii internaţi în acelaşi spital pentru afecţiuni diferite neasociate cu aceiaşi factori

de risc. Criteriile formulate cel mai frecvent sunt vârsta, sexul şi statutul socio-economic al pacienţilor. În cazul în care lotul de cazuri este suficient de mare putem folosi un lot martor alcătuit dintr-un număr egal de subiecţi. Dacă lotul de cazuri este mic din cauza rarităţii bolii, se recomandă utilizarea unui lot martor de 2-3 ori mai mare decât lotul test în vederea creşterii puterii statistice a studiului.

C. Studii experimentale

Acest tip de studii este singurul capabil să dovedească relaţia cauzală între fenomenele puse în discuţie. Studiile experimentale sunt cel mai frecvent utilizate în domeniul terapeutic datorită posibilităţii de a controla mai bine variabilele legate de acest proces. Astfel de exemple sunt testarea medicamentelor înainte de introducerea în practica medicală (studiile de fază II şi III), evaluarea eficacităţii vaccinurilor, compararea conduitelor terapeutice sau chirurgicale noi faţă de cele obişnuite şi chiar evaluarea formelor de organizare a asistenţei sanitare. Din punct de vedere metodologic, aceste studii au la bază tot comparaţiile între două loturi. Unul dintre aceste loturi este test iar celălalt este lotul martor. Unuia dintre loturi i se administrează factorul de risc sau cel de protecţie, în timp ce al doilea lot primeşte placebo, în cazul studiilor privind eficacitatea medicamentelor. Astfel de studii pot fi «simplu orb» sau «dublu orb» în funcţie de accesul experimentatorului la informaţie: dacă el ştie sau nu care este produsul placebo şi cel activ dintre substanţele administrate. În procedeul «simplu orb» loturile pot fi prestabilite şi identice. În procedeul «dublu orb», datorită faptului că nici experimentatorul nu cunoaşte care este produsul activ, alocarea pacienţilor este randomizată. Apar astfel trialurile randomizate cu lot martor (randomized controlled trials – RCT) considerate studii foarte valoroase în MBD.

Alocarea randomizată se poate face nu numai în cazul testării unei metode terapeutice medicamentoase ci şi în cazul testării unui nou tip de intervenţie. Comparaţia se face cu tipul de intervenţie utilizat în mod obişnuit pentru aceeaşi afecţiune, nu cu placebo. Alocarea se face pe masa de operaţie, înainte de deschidere, prin tragere la sorţi (ex. duodenopancreatectomia cefalică, cu prezervare de pilor faţă de metoda obişnuită în care pilorul este rezecat).

DESIGNUL STUDIILOR

În funcţie de tipurile expuse mai sus, există mai multe designuri de studii utilizate în prezent în cercetarea biomedicală. Prezentăm în tabelul 1 avantajele şi dezavantajele lor, adaptate după Heneghan şi Badenoch.

Un design de calitate este esenţial. Journal of Neurology a publicat în noiembrie 2005 un review privind evoluţia calitativă a designului de studii clinice în domeniul sclerozei multiple în intervalul 1970-2005. Dezvoltarea şi validarea unor criterii de apreciere a rezultatelor tratamentului precum reducerea recăderilor (rate de recădere pe an, timpul scurs până la prima recădere, procentul de pacienţi fără recăderi), scorurile privind deficitul (EDSS, MFSC) şi măsurătorile RMN au permis o mai bună estimare a eficacităţii tratamentelor. Fred Lublin subliniază că şase tratamente (Avonex, Betaferon, Copaxone, Mitoxantrone, Rebif şi Natalizumab) cu impact asupra evoluţiei bolii au fost introduse în practica medicală cu rezultate bune datorită dezvoltării acestor studii.

Designuri de studii care nu sunt menţionate în tabel sunt studiul de caz, seriile de cazuri şi studiile de tip «unul sau niciunul». Dacă primele două situaţii sunt binecunoscute, prezentările de cazuri sau seriile de cazuri fiind utilizate în activitatea clinică desfăşurată curent, studiile «unul sau niciunul» se referă la serii de cazuri comparate înainte şi după introducerea unui tratament. O serie de cazuri se încadrează în această categorie dacă înaintea existenţei tratamentului mureau toţi pacienţii iar acum unii supravieţuiesc sau dacă înainte unii mureau iar acum supravieţuiesc toţi. Acestea sunt considerate importante pentru că, deşi nu se bazează pe o metodologie riguroasă, oferă informaţii deosebit de importante pentru activitatea clinică.

NIVELURI DE EVIDENŢĂ ŞI GRADE DE RECOMANDARE

Suzanne Fletcher şi David Sackett, doi dintre iniţiatorii conceptului MBD, au creat în anii ’80 o ierarhizare a dovezilor aduse de studii. Aceste «niveluri de evidenţă» au fost aranjate piramidal şi le reprezentăm în figura 2.

În afară de reprezentarea grafică, ele au fost notate cu cifre arabe începând de la vârf către baza piramidei. Notaţiile sunt următoarele:

Nivelul 1:
- 1a. recenzie sistematică a unor studii clinice randomizate (RCT)
- 1b. studiu clinic randomizat
- 1c. studiu tip „unul sau niciunul“

Nivelul 2:
- 2a. recenzie sistematică a unor studii de cohortă
- 2b. studii de cohortă individuală sau RCT de calitate slabă
- 2c. studii ecologice

Nivelul 3:
- 3a. recenzie sistematică a unor studii caz-control
- 3b. studii caz-control individuale

Nivelul 4: serii de cazuri sau studii de cohortă/caz-control de calitate slabă.

Tabelul 1
Tipuri de design şi avantajele/dezavantajele aferente

Design	Scop	Avantaje	Dezavantaje
Caz-control	Identificarea factorilor de risc la pacienţii cu o anumită boală şi compararea cu subiecţii fără acea boală	• Rapid şi ieftin • Utilizabil în cazul bolilor foarte rare cu interval lung de la expunere • Numărul necesar de subiecţi este mic	• Dependenţa de anamneză şi documente medicale • Existenţa factorilor de confuzie • Selecţia dificilă a martorilor • Erori potenţiale legate de selecţie şi conţinutul documentelor
Cohortă	Pacienţi expuşi şi neexpuşi sunt urmăriţi pentru a se vedea dacă dezvoltă boala	• Etic • Poate fi aplicată metoda perechilor • Eligibilitatea subiecţilor şi evaluarea rezultatelor pot fi standardizate • Poate fi prestabilit timingul • Uneori mai accesibile decât RCT	• Dificultăţi în selecţia martorilor • Expunerea poate fi legată uneori de un factor de confuzie neidentificat • Dificultăţi în aplicarea metodelor «orb» sau «dublu-orb» • Selecţia nu se poate randomiza
Crossover	Subiecţii sunt alocaţi randomizat uneia dintre cele două grupe de tratament pentru a se urmări apariţia evenimentului studiat. După un timp, sunt alocaţi celuilalt tratament.	• Fiecare subiect serveşte drept propriul său martor • Toţi subiecţii primesc tratament • Metodele «orb»/ «dublu-orb» pot fi aplicate • Se pot aplica aceleaşi teste statistice ca pentru studiile randomizate	• Toţi pacienţii primesc placebo sau tratament alternativ la un moment dat • Nu se pot utiliza tratamentele cu efecte permanente • Perioada de trecere de la un tratament la altul poate fi de durată
Transversal	Măsoară prevalenţa la un moment dat sau pe o perioadă scurtă de timp	• Rapid şi ieftin • Etic	• Stabilirea asociaţiei, nu a cauzalităţii • Existenţa factorilor de confuzie • Inegalitatea loturilor • Erori potenţiale
Trial randomizat cu lot martor (RCT)	Subiecţi similari sunt alocaţi randomizat grupurilor de tratament şi urmăriţi pentru apariţia rezultatului studiat.	• Uşor de aplicat metodele «orb»/ «dublu-orb» • Analiza statistică de mare putere • Reducerea factorilor de confuzie	• Etic problematic • Scump în termeni de timp şi bani • Potenţiale erori legate de includerea voluntară a pacienţilor

Nivelul 5: opinia expertului despre posibile beneficii (puncte de vedere teoretice) sau cercetare preclinică (pe animale şi in vitro)

Gradele de recomandare sunt notate cu litere mari de la A la D şi permit o extrapolare a concluziilor în practica medicală după cum urmează:

- Gradul A (recomandare de tip „Acesta-i tratamentul" pentru studiile terapeutice): studii de nivelul 1
- Gradul B (recomandare de tip „Poţi aplica acest tratament" pentru studiile terapeutice): studii de nivelul 2 sau 3
- Gradul C (recomandare de tip „Nu este sigur că tratamentul este eficient"): studii de nivelul 4
- Gradul D (recomandare de tip „Nu utiliza acest tratament, dovezile sunt complet insuficiente"): dovezi de nivelul 5 sau studii neconcludente de orice nivel.

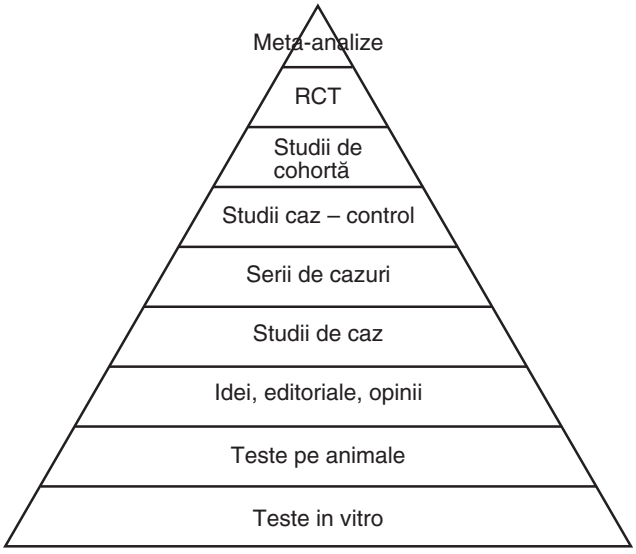

Figura 2
Niveluri de evidenţă ale studiilor

ORDINEA AUTORILOR

Deşi nu are o legătură directă cu nivelul de evidenţă al studiilor, autorii implicaţi într-o cercetare biomedicală sunt cei de care depinde în mod direct valoarea finală a studiului respectiv. De aceea, meritele autorilor trebuie recunoscute în funcţie de gradul de implicare în activitatea de cercetare. Comitetul Internaţional al Editorilor de Jurnale Medicale (ICMJE) a stabilit o serie de norme în funcţie de care se consideră că o persoană a participat în calitate de autor la un articol:

1. contribuţia la concepţie, design, achiziţia, prelucrarea şi interpretarea datelor
2. redactarea articolului sau revizuirea lui în domeniul conţinutului ştiinţific
3. aprobarea versiunii pentru publicare

Toate cele trei condiţii trebuie să fie îndeplinite pentru ca o persoană să poată figura ca autor. În acest moment se estimează, după diferite surse, că aproximativ 22% dintre autorii citaţi sunt autori fantomă trecuţi în mod onorific iar aproximativ 60-75% din articole au autori onorifici.

Ordinea autorilor nu este la fel de clar stipulată de reguli. Jurnalele propun criterii diferite. Un exemplu citat de Richard Horton în cartea redactată de GM Hall este următorul: dacă ordinea autorilor este A, B, C, D, E, F, G, H, atunci A şi H sunt cei mai importanţi autori pentru că sunt garanţii datelor din studiu. A este cel care a realizat efectiv studiul, a contribuit la analiza datelor şi a scris lucrarea, B a fost implicat în designul studiului, în implementarea sa şi a contribuit semnificativ la scrierea lucrării, C a fost implicat în realizarea concretă a studiului şi în strângerea şi analiza datelor precum şi în asigurarea calităţii lor, D a fost implicat în realizarea concretă a studiului, în recoltarea datelor şi în asigurarea calităţii, E a fost implicat în realizarea studiului şi în managementul datelor, mai ales în analiza lor, F şi G au fost implicaţi în design şi au contribuit la scrierea lucrării iar H a fost implicat în design, implementare, analiză, interpretare şi a contribuit la scrierea lucrării.

Indiferent de jurnal, primul şi ultimul autor rămân cei mai valoroşi. Regulile neoficiale folosite de unele grupuri de cercetători pleacă de la premiza că primul autor este cel mai implicat în realizarea efectivă a studiului şi totodată cel care a scris lucrarea în timp ce ultimul este şeful colectivului sau laboratorului care a supervizat întregul proces şi a venit cu sugestii pentru îmbunătăţirea fiecărei etape a studiului, inclusiv a textului final. În cazul în care lucrarea ştiinţifică este rezultatul colaborării a două colective, se poate considera că cei mai importanţi sunt primii doi autori şi ultimii doi autori, contribuţiile lor fiind aceleaşi ca în primul caz.

CONCLUZII

În funcţie de scopul urmărit de un studiu, este important ca echipa care îl va realiza să se formeze încă de la început, să stabilească un design corespunzător şi o metodologie suficient de riguroasă pentru ca, la final, concluziile oferite de studiu să poată fi cât mai bine valorificate din punct de vedere ştiinţific, potrivit rigorilor medicinei bazate pe dovezi.

BIBLIOGRAFIE

1. http://www.acgme.org
2. http://www.clinicalevidence.com
3. http://www.cochrane.org
4. http://www.icmje.org
5. **Badenoch D, Heneghan** C – Evidence-based medicine toolkit. London, UK, *BMJ Books*, 2005.
6. **Bates T, Anic A, Marusic M, Marusic A** – Authorship criteria and disclosure of contributions: comparison of three general medical journals with different author contribution forms. *JAMA*. 2004, 292, 86-88.
7. **Băicuş C** – Medicina bazată pe dovezi. *Stetoscop*, 2004, 33-34, 25.
8. **Băicuş C** – Medicina bazată pe dovezi. *Stetoscop*, 2005, 35, 35.
9. **Bransford JD, Brown AL, Cocking RR, editors** – How people learn: brain, mind, experience, and school. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
10. **Coomarasamy A, Khan KS** – What is the evidence that postgraduate teaching in evidence-based medicine changes anything? *BMJ*, 2004, 329, 1017-1021.
11. **Demaerschalk BM** – Evidence-based clinical practice education in cerebrovascular disease. Stroke, 2004, 35, 392-296.
12. **Djulbergovic B, Morris L, Lyman GH** – Evidentiary challenges to evidence-based medicine. *J Eval Clin Pract*, 2000, 6 (2), 99-109.
13. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA,* 1992, 268, 2420-2425.
14. **Flanagin A, Carey LA, Fontanarosa PB et al** – Prevalence of articles with honorary authors and ghost authors in peer-reviewed medical journals. *JAMA*, 1998, 280, 222-224.
15. **Guyatt GH, Rennie DR, editors** – Users' guide to medical literature: a manual for evidence-based practice. Chicago, IL: *AMA Press*, 2002.
16. **Hall GM (ed.)** – How to write a paper. London, UK, *BMJ Books*, 2003.
17. **Lublin F** – Multiple sclerosis trial designs for the 21st century: building on recent lessons. *J Neurol*, 252 (suppl 5), 46-53.
18. **Marcu MG, Mincă DG** – Sănătate publică şi management sanitar, Editura Universitară Carol Davila, Bucureşti, 2003.
19. **Marusic A** – Are the authors listed on a paper really the authors? Medscape General Medicine, 2005.
20. **Maynard A** – Evidence-based medicine: an incomplete method for informing treatment choices. *Lancet*, 1997, 349, 126-128.
21. **Oxman A D, Sackett DL, Guyatt GH** – For the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature: I. How to get started. *JAMA*, 1993, 270, 2093-1095.
22. **Richardson WS** – Teaching evidence-based practice on foot. *Evid Based Med*, 2005, 10, 98-101.
23. **Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM et al** – Evidence-based medicine: what it is and what it isn't [editorial]. *BMJ*, 1996, 312, 71-72.
24. **Sackett DL, Straus SE, Scott Richardson W, Rosenberg W, Haynes RB** – Evidence-Based Medicine. *How to practice and teach EBM*. Toronto, Canada: Churchill Livingstone, 2000.